

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift
11 DE 3831 141 A1

21 Aktenzeichen: P 38 31 141.0
22 Anmeldetag: 13. 9. 88
43 Offenlegungstag: 22. 3. 90

51 Int. Cl. 5:
A61 F 9/00

G 02 B 6/00
A 61 B 17/36
// A61K 31/19,31/65,
31/245,31/34

DE 3831 141 A1

71 Anmelder:

Fa. Carl Zeiss, 7920 Heidenheim, DE

72 Erfinder:

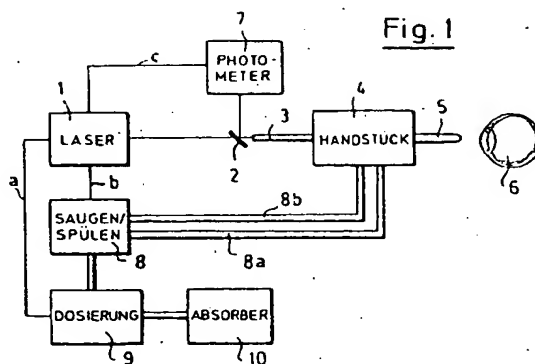
Müller, Gerhard, Prof.-Dr.-Ing.; Müller-Stolzenburg,
Norbert, Dr. Dr., 1000 Berlin, DE

54 Verfahren und Vorrichtung zur Mikrochirurgie am Auge mittels Laserstrahlung

Chirurgische Eingriffe am Auge werden mit Hilfe eines Excimer-Lasers durchgeführt, wobei vor bzw. während der Behandlung eine Zugabe von UV-absorbierenden Substanzen erfolgt.

Diese Substanzen können über eine Dosiereinheit gezielt dem Saug- bzw. Spülkanal des chirurgischen Handstückes zugeführt werden.

Die Zugabe von solchen Substanzen wie Sulfisomidin bzw. Sulfacetamid steigert die Ablationsrate und senkt die Schwelle des Ablationsprozesses, während gleichzeitig empfindliche Augenpartien vor der schädigenden Wirkung der Laserstrahlung geschützt werden.



BEST AVAILABLE COPY

DE 3831 141 A1

Beschreibung

Es ist bereits verschiedentlich vorgeschlagen worden, biologisches Material unter Ausnutzung des bekannten Effektes der Photodekomposition (Photoätzen) mittels kurzer Laserimpulse abzutragen. Entsprechende Veröffentlichungen finden sich in

1. Health Physics Vol. 40, 1981, S. 677 – 683, Taboda et al: "Response of the corneal Epithelium to KrF Excimer Laser Pulses";
2. American Journal of Ophthalmology 96, 1983 S. 710 – 715, Trokel et al: "Excimer surgery of the cornea";
3. Ophthalmology 92, 1985, S. 741 – 748, Puliafito et al: "Excimerlaser ablation of the cornea and lens";
4. Arch. Ophthalmology 103, 1985, S. 1741/1742, Krueger und Trokel: "Quantitation of corneal ablation by ultraviolet laser light";
5. Ophthalmology 12, 1985, S. 749 – 758, Marshall et al: "An ultrastructural study of corneal incisions induced by an excimerlaser at 193 nm";
6. American Journal of Ophthalmology Vol. 103, S. 713/714, Berlin et al: "Excimerlaser Photoablation in Glaukoma Filtering Surgery";
7. American Journal of Ophthalmology Vol. 99, S. 483 – 484, Pellin et al: "Endoexcimerlaser-Intraocular Ablative Photodecomposition";
8. Arch. Ophthalmology Vol. 104, 1986, S. 1825s – 1829 Nanevitz: "Excimerlaser ablation of the lens".

Die Gewebeabtragung mit PulsLasern am Auge ist außerdem Gegenstand der US-Patente 46 86 979 und 47 44 360.

In den genannten Veröffentlichungen und Patenten ist beschrieben, wie man unter Verwendung von Excimer-Lasern unter anderem der Wellenlänge 193 nm und 308 nm Corneagewebe, Linsenkerne, Skleragewebe im Kammerwinkel, Glaskörpergewebe oder Gewebe des Augenhintergrundes nach der Methode der Photoablation bei minimaler thermischer Nekrose der Schnitttränder abtragen kann. Mit Excimer-Lasern in diesem Wellenlängenbereich sind deshalb feinere Schnitte möglich als mit Nd-YAG oder CO₂-Lasern im Wellenlängenbereich zwischen 1 µm und 10 µm, nicht nur aufgrund der kürzeren Wellenlänge der Excimer-Laser sondern aufgrund des grundsätzlich anderen Wirkungsprozesses der Photodekomposition, der wie in den Veröffentlichungen beschrieben ein Schwellenprozess ist und in Abhängigkeit von der benutzten Wirkwellenlänge des Lasers erst oberhalb bestimmter Energiedichten stattfindet.

Die Verwendung von Excimer-Lasern ist jedoch auch mit Nachteilen verbunden. So besteht bei den kurzen, im Ultraviolett liegenden Wellenlängen die Gefahr mutagener Veränderungen gesunder Gewebsareale durch Streulicht bzw. durch nicht im Prozeß umgesetztes Wirklicht des Lasers, d.h. Bereiche des Auges wie Cornea oder Retina können während des laserchirurgischen Eingriffes Schaden nehmen. Diese Gefahr besteht insbesondere für die Wellenlänge 193 nm und ist dort um mehr als eine Größenordnung höher als bei der Wellenlänge 308 nm. Außerdem läßt sich die Laserwellenlänge 193 nm derzeit ebenfalls nicht durch Glasfasern bzw. Lichtleitfasern übertragen, so daß Eingriffe im Augeninneren nicht ohne weiteres möglich sind.

Hingegen ist die Laserwellenlänge 308 nm mittels

Lichtleitfasern übertragbar. Arbeitet man jedoch mit 308 nm, so ergeben sich um ca. den Faktor 20 – 50 mal größere thermische Nekrosezonen um den eigentlich abzutragenden Bereich herum. Ein weiterer Nachteil dieser Wellenlänge ist das Risiko der Kataraktinduktion, wenn im vorderen Augenabschnitt gearbeitet wird, bzw. von Retinaschäden, wenn im Glaskörper gearbeitet bzw. die Augenlinse entfernt wird. Oenn mit Ausnahme der Linse sind die Augenmedien für die Wellenlänge 308 nm in hohem Maße durchlässig.

Wegen der genannten Schwierigkeiten geht die Tendenz dahin, für unterschiedliche mikrochirurgische Eingriffe am Auge, wie z.B. an der Hornhaut, im Kammerwinkel, in der Augenlinse oder dem Glaskörper verschiedene Laser einzusetzen bzw. mit unterschiedlichen Wellenlängen zu arbeiten. Dies ist mit einem relativ großen Aufwand verbunden.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Mikrochirurgie am Auge mittels Laserstrahlung anzugeben, das eine Schädigung von gesundem Gewebe weitgehend ausschließt.

In dem Übersichtsartikel von G. Müller und H.P. Berli: "Lasers in Medicine-Technical State and Prospects" veröffentlicht im Tagungsband zum 1st International Symposium Baden/Vienna June 26 – 28, 1986 by Medizinischer Verlag EBM, München 1987 ist vorgeschlagen worden, die Ablationsrate bei laserchirurgischen Eingriffen an der Arteria abdominalis für die Wellenlängen 351 nm dadurch zu erhöhen, daß Doxycyclin zugegeben wird, wodurch sich die lineare Grundabsorption des Gewebes erhöht. Eine Anwendung für Eingriffe am Auge ist jedoch nicht genannt.

Diese Aufgabe wird gemäß den im Kennzeichen des Anspruches 1 angegebenen Maßnahmen dadurch gelöst, daß vor oder während der Bestrahlung des Auges durch den Laser dem Auge ein im Bereich der Laserwellenlänge absorbierender Farbstoff zugeführt wird.

Der Erfindung liegt weiterhin die Aufgabe zugrunde, eine zur Durchführung des Verfahrens geeignete Vorrichtung zu schaffen.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung besteht aus

- einem Lasergenerator,
- einer die Laserstrahlung zum Auge übertragene Glasfaser und
- einer Saug- bzw. Spüleinrichtung zur Entfernung des von der Laserstrahlung abgetragenen Gewebes

und zeichnet sich dadurch aus, daß die Saug- bzw. Spüleinrichtung mit einer Dosiereinheit für die Zugabe einer auf der Wellenlänge der Laserstrahlung absorbierenden Substanz verbunden ist.

Die Erfindung macht von der überraschenden Erkenntnis Gebrauch, daß es möglich ist, die zu entfernenden biologischen Materialien bzw. das zu entfernende Augengewebe mit biokompatiblen Farbstoffen, die im Bereich der Laserwellenlänge absorbieren, so einzufärben, daß zum einen die Wirkschwelle für den Prozeß der Photodekomposition deutlich absinkt und zum anderen, und ebenso überraschend, das ablatierte Volumen pro applizierten Laserpuls deutlich ansteigt. Gleichzeitig werden thermische Nekrosezonen an den Schnittträndern drastisch reduziert. Dies ist eine Folge geringerer Temperaturerhöhung im Gewebe aufgrund des effektiveren Photoablationsprozesses, wenn vor bzw. während der Laserbehandlung ein absorbierender Farbstoff zugegeben wird.

Denn gemäß der Erfindung kann mit deutlich kleineren Leistungsdichten am Auge gearbeitet werden, als es bisher bekannt war und in den vorgenannten Patenten und Veröffentlichungen empfohlen wurde.

Die Zugabe der absorbierenden Substanz reduziert außerdem vagabundierende Streustrahlung auf der Laserwellenlänge im Auge, d.h. das Laserlicht wird von der Linse bzw. der Retina ferngehalten, so daß die Gefahr einer Kataraktbildung bzw. Retinaschädigung minimiert ist.

Die Erfindung eröffnet somit die Möglichkeit, prinzipiell jede verfügbare Laserwellenlänge für die Chirurgie am bzw. im Auge zu nutzen, soweit sie durch Fasern übertragbar ist. Zur Erzielung feiner Schnitte ist es jedoch besonders vorteilhaft im Ultraviolett strahlende Laser zu verwenden und einen ebenfalls im Ultravioletten absorbierenden Farbstoff zu applizieren. Als besonders vorteilhaft hat sich die Kombination eines bei 308 nm strahlenden Excimer-Lasers in Verbindung mit einem Medikament erwiesen, das ein Sulfonamid wie z.B. Sulfisomidin-Natrium oder Sulfacetamid als im UV absorbierenden Bestandteil enthält. Andere geeignete UV-absorbierende Substanzklassen sind: Sulfonamide, Tetracycline, Lokalanästhetika wie z.B. Oxybuprocain-HCL oder Tetracain-HCL, Beta-Blocker wie z.B. Befunololhydrochlorid, Vitamine wie z.B. Vitamin B oder Vitamin C.

Weiterhin eignen sich Substanzen wie Azetazolamid, para-Amino-Benzoesäure, Pyridoxin-HCL, Pyrimethamine, Folsäure sowie ein unter der Bezeichnung "Evans blue" bekannter Stoff für den genannten Zweck. Alle diese Substanzen enthalten aromatische Ringsysteme, die für die UV-Absorption sorgen.

Die verwendete UV-absorbierende Substanz sollte in einer Trägerflüssigkeit enthalten sein, deren Galenik die Penetration in das Augengewebe gewährleistet. Da ein gutes Penetrationsvermögen jedoch gleichzeitig dafür sorgt, daß die applizierte UV-absorbierende Substanz auch wieder relativ schnell aus dem Bereich heraus diffundiert, in dem der mikrochirurgische Eingriff stattfindet, ist es vorteilhaft, den Laser intermittierend zu betreiben und die absorbierenden Substanz in der Zeit zwischen den Laserimpulsen immer wieder aufs neue zuzugeben. Dies kann beispielsweise dadurch erfolgen, daß die absorbierende Substanz über eine Dosiereinrichtung zu der bei vielen Eingriffen ohnehin nötigen Spüllüssigkeit zugegeben wird.

Für die Vorrichtung gemäß der Erfindung ist deshalb zweckmäßig, eine die Zugabe der Substanz durch eine Dosiereinheit steuernde Elektronikeinheit vorgesehen.

Es ist weiterhin zweckmäßig, während der Laserbehandlung die Fluoreszenz bzw. das Transmissionsvermögen der behandelnden Stelle im Auge zu messen und den Laser abzuschalten, sobald die gemessenen Werte vorbestimmte Grenzwerte über- bzw. unterschreiten, die im Hinblick auf eine möglichst geringe Schädigung des Augengewebes gewählt sind.

Weitere Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der nachstehenden Beschreibung von Ausführungsbeispielen anhand der Fig. 1 - 15 der beigefügten Zeichnungen.

Fig. 1 ist eine Prinzipskizze, die den Gesamtaufbau der erfindungsgemäßen Vorrichtung zeigt;

Fig. 2a, 2b und 2c sind vergrößerte Darstellungen verschiedener Ausführungsformen für die Stirnseite der verwendeten Glasfaser;

Fig. 3a ist eine Schnittzeichnung eines für die Vitrektomie geeigneten Handstückes im Schnitt längs der Achse der darin gehaltenen Lichtleitfaser (3);

Fig. 3b und 3c sind radiale Schnitte durch die Spitze (15) des in Fig. 3a gezeigten Handstückes;

Fig. 4 ist eine Schnittzeichnung eines für die Linsenablation geeigneten Handstückes längs der Achse der darin geführten Lichtleitfaser;

Fig. 5 ist eine Schnittzeichnung eines für die Goniotomie geeigneten Handstückes längs der Achse der darin geführten Lichtleitfaser;

Fig. 6a ist eine Prinzipskizze die einen Versuchsaufbau zur Ermittlung der UV-Exposition der Retina während einer Linsenablation mit dem Handstück aus Fig. 4 zeigt;

Fig. 6b ist eine Prinzipskizze die den Vorgang der Vitrektomie (Glaskörperchirurgie) mit dem Handstück aus Fig. 3 zeigt;

Fig. 6c ist eine Prinzipskizze, die den Vorgang der Goniotomie (fistulierende Glaukomoperation im Kammerwinkel) unter Verwendung des Handstücks aus Fig. 5 zeigt;

Fig. 7 ist eine Prinzipskizze, die den Gesamtaufbau der erfindungsgemäßen Vorrichtung in Verbindung mit einem euzentrischen Mikromanipulator für die Hornhautchirurgie zeigt;

Fig. 8 und 9 sind Diagramme, in denen die Ablationsrate von Hornhäuten ohne bzw. mit Zugabe verschiedener absorbierender Substanzen dargestellt ist;

Fig. 10 ist ein Diagramm, das den Temperaturanstieg in der Hornhaut in Abhängigkeit von der Repetitionsrate des verwendeten Lasers ohne, bzw. bei Zugabe verschiedener UV-absorbierender Substanzen zeigt;

Fig. 11 ist ein Diagramm, in dem die Abhängigkeit der durch die Hornhaut transmittierten Strahlung bei 308 nm von der Anzahl der Tropfen verschiedener UV-absorbierender Substanzen dargestellt ist;

Fig. 12 zeigt Transmissionsspektren von 10 µm dicken Hornhautscheiben, die unbehandelt, bzw. mit 8 Tropfen verschiedene UV-absorbierender Substanzen behandelt wurden;

Fig. 13 ist ein Diagramm, in dem die Abhängigkeit der Breite der Nekrosezone einer mit UV-absorbierender Substanz vorbehandelten Hornhaut von der Anzahl der applizierten Tropfen dargestellt ist;

Fig. 14 ist ein Diagramm, in dem die Abhängigkeit der Schnitttiefe durch die Hornhaut von der Repetitionsrate des verwendeten Lasers bei Zugabe verschiedener UV-absorbierender Substanzen dargestellt ist;

Fig. 15 ist ein Diagramm in dem die Breite der Nekrosezone einer mit UV-absorbierenden Substanz vorbehandelten Hornhaut von der Zeit zwischen Tropfenapplikation und Beginn der Laserbehandlung dargestellt ist.

Die in der Prinzipskizze nach Fig. 1 dargestellte Vorrichtung zur Chirurgie am Auge mittels Laserstrahlung enthält als Lasergenerator einen Xenonchlorid-Excimer-Laser (1), der auf einer Wellenlänge von 308 nm strahlt und Pulsbreiten zwischen 40 ns und 100 ns liefert. Der Strahl dieses Lasers (1) ist über einen teildurchlässigen Spiegel (2) geführt und auf das Ende einer Lichtleitfaser (3) aus Quarz fokussiert. Diese Lichtleitfaser (3) ist von einem Handstück (4) aufgenommen, in dessen Spitze (5) die dem Auge (6) zugewandte Stirnseite der Faser (3) mündet.

Wie nachher noch beschrieben wird, sind verschiedene Handstücke (4/5) auswechselbar vorgesehen, um die unterschiedlichen chirurgischen Aufgabenstellungen am Auge durchführen zu können.

In dem über den Teilerspiegel (2) ausgespiegelten Teilstrahlengang ist ein Photometer (7) angeordnet.

Dieses Photometer (7) mißt vom Auge rückgestreute Strahlung, beispielsweise Streustrahlung auf der Laserwellenlänge oder Fluoreszenzstrahlung. Das Photometer (7) ist über einen Steuerausgang c mit dem Lasergenerator (1) verbunden so daß dann, wenn die rückgestreute Strahlung vorbestimmte Grenzwerte über- oder unterschreitet, der Laser (1) abgeschaltet werden kann.

Das Handstück (4) ist über ein System von Saugleitungen (8a) bzw. Spüleleitungen (8b) mit einem geregelten Saug/Spülgerät (8) im Lasergrundgerät verbunden. An die Saug/Spüleinheit (8) ist weiterhin eine Dosiereinheit (9) angeschlossen, von der gezielt Mengen einer in einem Vorratsgefäß (10) enthaltenen UV-absorbierenden Substanz der Spülflüssigkeit intermittierend zugegeben werden können. Die Dosiereinheit ist außerdem ebenso wie die Saug/Spüleinheit (8) über Steuerleitungen a bzw. b mit dem Lasergenerator (1) verbunden so daß sichergestellt ist, daß der Laser (10) während der Zugabe der absorbierten Substanz abgeschaltet und nach einer vorbestimmten Pausenzeit wieder eingeschaltet wird. In einer weiteren Ausbaustufe ist vorgesehen, daß der Laser, die Saug/Spüleinrichtung (8) sowie die Dosiereinrichtung (9) von einem Rechner bzw. Mikroprozessor gesteuert wird.

Die Arbeitsweise der vorstehend beschriebenen Vorrichtung bzw. die mit ihr durchgeführten Verfahren für die Indikationen Glaukomoperation, Vitrektomie, Linsenkernentfernung und refraktive Hornhautchirurgie werden nachstehend beispielhaft beschrieben:

Beispiel 1

Fistulierende Glaukomoperation im Kammerwinkel

Mit diesem Verfahren wird operativ ein Kanal zwischen der Vorderkammer und dem Subkonjunktivalraum im Auge geschaffen. Hierfür hat sich auch der Ausdruck "Sklerostomie" eingebürgert. Synonym hierzu wird dann, wenn für diesen Eingriff ein Excimer-Laser verwendet wird, auch der Name "Gonioablation" gebraucht.

Das für diesen Eingriff verwendete Handstück ist in Fig. 5 dargestellt. Es besteht aus einem Handgriff (44), der an seinem vorderen Ende in eine etwa 1 mm starke Metallfassung (45) übergeht. In diese Metallfassung (45) sind die Quarzfaser (3) und ein Spülkanal (46) eingebettet. Der Spülkanal (46) mündet in einen Anschlußstutzen (47) im Handgriff und tritt am anderen Ende stirnseitig aus der Fassung (45) aus.

Die Stirnseite (305) der Faser (3) besitzt fokussierende Eigenschaften und ist deshalb wie in Fig. 2c dargestellt konvex gerundet. Dadurch ist gewährleistet, daß die höchste Energiedichte etwa 1 mm vor der Faserspitze lokalisiert ist, was ein berührungsfreies Schneiden ermöglicht. Im Gegensatz hierzu ist die höchste Energiedichte bei Fasern mit ebener Stirnseite (105), wie sie bislang für diesen Zweck verwendet wurden, (Fig. 2a) direkt an der Oberfläche der Faser konzentriert, so daß kein wirklich berührungsfreies Schneiden möglich ist und die Gefahr einer vorzeitigen Zerstörung der Faserspitze besteht. Zwar ist auch schon vorgeschlagen worden, dieses Problem zu umgehen, in dem man wie in Fig. 2b dargestellt vor der Faser (205) eine mit einer Fassung versehene Konvexlinse (206) anbringt. Damit wird jedoch der Durchmesser der Faserspitze vergrößert, was in vielen Fällen hinderlich ist und das Einführen in Handstücke erschwert.

In Versuchen an isolierten Schweine- und Schafsaugen

konnte mittels eines über eine Quarzfaser in die Vorderkammer eingekoppelten Excimer-Laser-Strahls bei 308 nm im Bereich des Trabekelwerks eine Fistel zwischen der Vorderkammer und dem Raum unter der Bindehaut geschaffen werden, ohne daß dabei die Bindehaut verletzt wurde. Um die Vorderkammer während des intraokularen Eingriffs gestellt zu halten, wurden die Vorversuche mit einer Vorderkammerinfusion durchgeführt, bei der der Zugang am Limbus erfolgte. Der bei der Gonioablation in der Vorderkammer herrschende Druck wurde hierbei durch die Höhe der Infusionsflasche variiert. Die Durchführung der Gonioablation mit dem Handstück nach Fig. 5 ist in der Prinzipskizze nach Fig. 6c dargestellt. Nach der Öffnung des Auges am Limbus mit einer Diszissionsnadel wird die Spitze (45) des Handstücks (44) in die Vorderkammer eingeführt und in den gegenüberliegenden Kammerwinkel des Auges (6) vorgeschoben. Während gleichzeitig minimaler Druck auf das Handstück ausgeübt wird, erfolgt das Einschalten des Lasers (1), der über die Optik (1a) auf das hintere Ende der Quarzfaser (3) fokussiert ist. Durch die Einwirkung der Laserstrahlung entstehen Gasbläschen im Kammerwinkel. Der Moment der Perforation im Bereich des corneoskleralen Überganges ist bei geeigneter Handhabung spürbar. Nach Zurückziehen des Handstückes bildet sich spontan ein Sickerkissen aus, die bei der Gonioablation entstandenen Gasbläschen sind dann in die Vorderkammer aufgestiegen.

Das Kollabieren der Vorderkammer wird durch den Spülkanal im Handstück (44) verhindert, der über die Spüleitung (8b) an die Saug/Spüleinheit (8) angeschlossen ist.

Die vorstehend beschriebene Sklerostomie wurde nicht nur mit einem Excimer-Laser sondern für vergleichende Untersuchungen auch mit einem Argon-Laser bei 488 nm und 514 nm sowie mit einem Dauerstrich Nd-YAG-Laser bei 1064 nm durchgeführt. Die histologische Untersuchung der operierten Augen zeigte, daß sich für den Nd-YAG-Laser (applizierte Leistung 20–40 Watt bei 0,1 Sekunden Pulsdauer) sowie für den Argon-Laser (angewandte Leistung 0,3–3 Watt bei Pulsdauern zwischen 0,02 und 1 Sekunde) Nekrosebreiten zwischen 300 µm und 700 µm ergaben.

Im Gegensatz dazu zeigen die mit dem Excimer-Laser bei der Wellenlänge 308 nm erzeugten Fistelkanäle (Pulsenergie zwischen 2 mJ und 10 mJ bei einer Repetitionsrate von 20 Hz) nur eine 40–60 µm breite Nekrosezone. Die Breite dieser Nekrosezone konnte auf ein Fünftel reduziert werden, wenn der Spülflüssigkeit ein UV-absorbierendes Medikament vor dem Einschalten des Lasers zugegeben wurde, gleichzeitig reduzierte sich die Zahl der benötigten Laserpulse und damit die applizierte Gesamtenergie um die Hälfte. Ein solches Medikament ist beispielsweise Sulfisomidin-Natrium x 1 H₂O 114,4 mg/ml entsprechend 100 mg/ml Sulfisomidin. Dieses nachfolgend "Substanz A" genannte Medikament wird unter dem Handelsnamen "Aristamid" Augentropfen angeboten.

Ein anderes, geeignete UV-absorbierende Substanzen enthaltendes Medikament sind Augentropfen, die unter der Bezeichnung "Blephamide Liquifilm" angeboten werden. Dieses nachfolgend als "Substanz B" bezeichnete Medikament setzt sich zusammen /ml aus Sulfacetamid-Natrium 105 mg, Prednisolon-21-acetat 2,20 mg, Phenylephrinhydrochlorid 1,2 mg, Phenazon 1,0 mg und Polyvinylalkohol als Trägersubstanz 14,0 mg. Wirksamer UV-absorbierender Bestandteil ist hierin Sulfacetamid.

2. Beispiel

Vitreoablation: Vitrektomie mit dem Excimer-Laser
über eine Glasfaser

Für die Ausführung dieses Eingriffes wurde das in Fig. 3a—c dargestellte Handstück verwendet. Es ist ähnlich aufgebaut wie das Handstück für die Gonioablation in Fig. 5 und besitzt einen Griff (14), der am vorderen Ende in ein dünnes, ca. 1 mm starkes Metallrohr (12) übergeht. In einem der zwei übereinanderliegenden Kanäle im Handstück (14) ist die Quarzglasfaser (3) gefaßt, während der andere Kanal (16) als Saugkanal ausgebildet ist und in einen Sauganschluß (17) mündet. Die Faser (3) ist im Handstück so befestigt, daß ihre Spitze gegenüber der Mündung des Saugkanals (16) etwas zurückspringt, um einen Kontakt abgesaugten Gewebes mit der Faseroberfläche zu vermeiden. Außerdem trägt die Metallfassung (12) der Spitze (15) des Handstücks stirnseitig eine abschirmende Blende (13). Diese Blende (13) dient dazu, die Retina gegen achsial aus der Faser austretende Laserstrahlung abzuschirmen.

Bei der Vitrektomie wird der Glaskörper durch die seitliche Öffnung (18) zwischen der Blende (13) und der Stirnseite der Faser (3) angesaugt und von dem etwa im Saugkanal liegenden Laserfokus geschnitten. Durch den Saugkanal (16) wird das geschnittene Glaskörpergewebe abgesaugt. Die Ansaugöffnung für den Glaskörper muß kleiner als der Strahl des aus der Faser (3) austretenden Excimer-Lasers sein, damit nur geschnittenes Glaskörpergewebe angesaugt wird, da andernfalls eine Verstopfung des Saugkanals resultiert. Gleichzeitig dient der Saugkanal (16) zur intermittierenden Zugabe von UV-absorbierenden Substanzen, die die Ablationschwelle des Glaskörpergewebes absenken und das übrige Augengewebe, insbesondere die Retina vor UV-Streustrahlung abschirmen.

In ersten Vorversuchen konnte gezeigt werden, daß sich Glaskörpergewebe mit dem Excimer-Laser bei 308 nm und dem in Fig. 3 dargestellten Handstück schneiden läßt. Hierbei wurden auch Messungen der Ablationsraten für Glaskörpergewebe durchgeführt. Ein isolierter Glaskörper wurde in einer Küvette ablatiert und abgesaugt. Aus der Differenz des Gewichts der Proben vor und nach der Ablation wurde die Ablationsrate ermittelt. Als Schwelle für die Glaskörperablation gab sich dabei etwa ein Wert von 5 mJ/mm^2 . Die bei einer Repetitionsrate (Pulsfrequenz des Lasers) von 20 Hz ermittelten Ablationsraten liegen für eine 600 µm starke Faser, wie sie im Handstück nach Fig. 3 verwendet wurde, im Bereich von 200 mg/min bei einer Pulsenergie von 15 mJ. Wurde der Glaskörper vorher mit einem UV-absorbierenden Medikament angefärbt, ergab sich eine drastische Erhöhung der Ablationsrate auf Werte über 1 g/min. Durch diese Erhöhung der UV-Absorption des Glaskörpers ist auch eine effektive Abschirmung der Retina während der Vitreoablation gegeben.

Wird die Vitreoablation intraoperativ durchgeführt, wie dies in der Prinzipskizze nach Fig. 6b dargestellt ist, dann arbeitet man zweckmäßig mit einem Handstück, das wie dort dargestellt eine abgewinkelte bzw. gekrümmte Spitze besitzt. Dies erlaubt eine Entfernung des Glaskörpers an der Glaskörperbasis, ohne durch Berühren der hinteren Linsenoberfläche eine Kataraktbildung zu induzieren.

Die Zugabe des UV-absorbierenden Medikamentes erfolgt dann intermittierend zum Saug/Schneidevor-

gang durch den Saugkanal (16) des Vitrektomiehandstücks (14) hindurch. Dies läßt sich durch eine entsprechende Steuerung der Saug/Spüleinheit (8) erreichen.

3. Beispiel

Endokapsuläre Phakoablation mit einem Excimer-Laser
über eine Quarzfaser

Das Handstück (24) für diesen Eingriff ist in Fig. 4 dargestellt. Es besteht aus einem zylindrischen Handgriff (31), an den ein Saugstutzen (27) angesetzt ist. In das hintere Ende des Zylinders (31) ist ein Kanülenschafte (21) eingesetzt, in den ein Spülschlauch (29) mündet. Das vordere Ende des Kanülenschafte (21) hält innen ein Kanülenrohr (28), das den inneren Spülkanal (32) von einem äußeren Saugkanal (26) trennt. Der Saugkanal (26) wird durch ein zweites, koaxial um das innere Kanülenrohr (28) herum gelegtes Kanülenrohr (22) gebildet, das in das vordere Ende des Handgriffes (31) eingesetzt ist. Im Inneren des Spülkanals ist außerdem die Glasfaser (3) gehalten, deren vorderes, gerundetes fokussierendes Ende ca. 1 mm hinter die Spitze des Handstücks (24) zurückspringt. Die Faser wird so ständig mit einer Lösung umspült, um die Ablationsprodukte von der Faserspitze fernzuhalten. Das Absaugen der Linsenfragmente erfolgt durch den Saugkanal (26) hindurch, der konzentrisch um den Spülkanal (32) geführt ist.

Mit diesem Handstück gelang die endokapsuläre Phakoablation bei nur minimalem Schaden an der Linsenkapsel. Zur Verdeutlichung des Ablaufes wird auf die Darstellung nach Fig. 6a verwiesen. Die Öffnung in der Linsenkapsel (6a) wurde nach einer in der Literatur beschriebenen Methode mit einem Thermokauter gesetzt. Das Handstück (24) mit der darin integrierten Quarzglasfaser wurde durch diese Öffnung in die Linse (6a) vorgeschoben. Zunächst wurde dann die vor dem Kern liegende Rinde ablatiert und abgesaugt. Danach erfolgte die Ablation des Kerns. Nach vollständiger Ablation und Absaugen des Kerns wurde die Rinde konventionell abgesaugt. Zur Kontrolle des Ergebnisses wurde der leere Kapselsack mit einem optisch transparentem Gel (Methylcellulose) gefüllt.

Um abzuklären, wie stark die Retina während der Phakoablation mit UV-Strahlung belastet wird, wurde die UV-Strahlung, die die Netzhaut erreicht, intraoperativ gemessen. Im Maculabereich bzw. im Bereich der peripheren Retina wurde eine 1 mm starke Quarzglasfaser (101) plaziert und die davon aufgefangene UV-Strahlung durch ein Galilei-Teleskop (102) gebündelt und über zwei dielektrische Spiegel (103a) und (103b), die nur die Wellenlänge 308 nm des Lasers (1) reflektierten, auf eine Photodiode (104) abgebildet. Die Photodiode (104) war mit einem kalibrierten Energiemeßgerät (107) verbunden. Durch diese Anordnung war gewährleistet, daß das Licht des Operationsmikroskops sowie die bei der Ablation der Linse entstehende Eigenfluoreszenz der Linse nicht mit gemessen wurde.

Sowohl im Bereich der Macula wie auch in der peripheren Retina war die während der Phakoablation gemessene Gesamtenergiedichte deutlich kleiner als die Schwelle für einen Retinaschaden, der für die Wellenlänge 308 nm bei 5 J/cm^2 liegt. Eine weitere drastische Senkung der Energiedichte auf der Retina wurde durch intermittierende Zugabe der eingangs genannten UV-absorbierenden Medikamente (Substanz A bzw. Substanz B) in die Spülflüssigkeit erreicht. Experimente an Schlachthofaugen haben gezeigt, daß sogar durch eine

Tropfenapplikation der UV-absorbierenden Medikamente auf der Hornhaut eine ausreichende Konzentration im Glaskörper des Auges (6) erreicht wird, um die Retina effektiv vor der Streustrahlung des Lasers bei der Wellenlänge 308 nm abzuschirmen.

4. Beispiel

Refraktive Hornhautchirurgie mit dem Excimer-Laser bei 308 nm über Glasfaser

Für diesen Eingriff, der durch die Prinzipdarstellung nach Fig. 7 verdeutlicht wird, ist zusätzlich die Anwendung eines euzentrischen Mikromanipulators vorgesehen, mit dem nach Einprogrammierung der Raumkurve für die Schnittführung exakt die Geometrie der Cornea in diversen Schnittrichtungen nachgeführt und reproduziert werden kann. Solche Mikromanipulatoren sind an sich bekannt. Sie bestehen aus einer bogenförmigen Führung (51), auf der ein Träger (52) geführt und elektrisch angetrieben positioniert werden kann. Für die Positionierung sind ein Rechner (58) sowie eine diesem nachgeschaltete Steuereinheit (59) vorgesehen. Im Halter (52) sind die Quarzglasfaser (3) und eine Spülrohr, beispielsweise die Spitze (45) des in Fig. 5 dargestellten Handstückes (44) befestigt. Auf diese Weise kann der Strahl des in die Faser (3) über die Optik (1a) eingekoppelten Excimer-Lasers (1) konzentrisch zur Hornhautkrümmung über diese hinweggeführt werden. Die Saug-/Spüleinrichtung (8) entspricht der nach Fig. 1 und ist wieder über eine Dosiereinheit (9) mit einem Vorratsgefäß (10) verbunden, in dem sich eines der vorstehend genannten Medikamente (Substanz A bzw. Substanz B) befindet. Die Spüleitung (8b) dient neben der Medikamentenzugabe zur intraoperativen Befeuchtung der Hornhaut mit physiologischer Kochsalzlösung. Weiterhin ist ein Photometer (7) vorgesehen, das die von der Hornhaut rückgestreute und von der Faser (3) zurückübertragene Fluoreszenzstrahlung nach Auskopplung über den Teilerspiegel (2) mißt und über die Steuerleitung c den Lasergenerator (1) abschaltet, wenn ein zu hohes Fluoreszenzsignal eine ungenügende Konzentration des UV-absorbierenden Medikamentes in der Hornhaut anzeigt.

Zur Ermittlung der Ablationsraten wurden Hornhäute von Schweinen bzw. Schafen bis zur Perforation bestrahlt und die dazu nötigen Laserpulse gezählt. Messungen der Dicke des Hornhautzentrums mit einer elektronischen Schublehre sowie mit einem Mikroskop mit Okularskala ergaben gut reproduzierbar eine Hornhautdicke von 0,7 mm, die für die Untersuchung zugrundegelegt wurde. Die Ablationsrate wurde aus der Zahl der zur Perforation einer Hornhaut nötigen Laserpulse ermittelt. Bei der Messung der Ablationsraten unter Verwendung von geeigneten UV-absorbierenden Substanzen ließ sich nachweisen, daß alle Absorber die Ablationsschwelle herabsetzen und die Ablationsrate deutlich steigerten. Hierzu wird auf die Darstellung nach Fig. 8 und Fig. 9 verwiesen. Das Diagramm nach Fig. 8 wurde an einer Schweinehornhaut bei der Wellenlänge 308 nm ermittelt, während die Fig. 9 die Ablationskurven von Schaffhornhäuten mit und ohne UV-Absorber wiedergibt. In beiden Fällen ist die Ablationsrate in Mikrometern pro Puls gegen die Energiedichte der Lasersstrahlung vor der Faserspitze in mJ pro Quadratmillimeter aufgetragen. Man erkennt, daß die Zugabe der eingangs genannten Substanzen A und B die Ablationsrate drastisch, teilweise mehr als einen Faktor 2 erhöht und

außerdem die Ablationsschwelle, d.h. die Energiedichte, ab der überhaupt erst Ablation eintritt, senkt. Die Zugabe der absorbierenden Substanz erlaubt es daher, mit geringeren Energiedichten zu arbeiten und dennoch den Eingriff zu verkürzen, wodurch die UV-Exposition des Augengewebes deutlich verringert wird.

Die Schnitttiefe pro Puls ist eine Funktion der verwendeten Pulsrate. Dieser Zusammenhang ist in Fig. 14 dargestellt. Dort ist die von 100 Laserpulsen bewirkte Schnitttiefe in der Hornhaut in Prozent der Hornhautdicke gegen die Repetitionsfrequenz des Lasers in Hz aufgetragen. Aus der Darstellung ist die höhere Effektivität der Substanz 8 zu erkennen, die mit 100 Laserpulsen bei einer Repetitionsrate von 40 Hz Schnitte durch die gesamte Hornhautdicke ermöglicht.

Gleichzeitig senken sowohl die Substanz A wie auch die Substanz B den während des Schnittes stattfindenden Temperaturanstieg in der Hornhaut. Dies ergibt sich klar aus dem Diagramm nach Fig. 10, in dem der Temperaturanstieg in Grad gegen die Repetitionsrate des Lasers in Hz für Hornhäute von Schafen unbehandelt bzw. nach Zugabe der Substanz B und der Substanz A jeweils in Abständen von 5 Minuten über den Zeitraum einer Stunde hinweg aufgetragen ist.

Außerdem wird durch die applizierten UV-Absorber (Substanz A, Substanz B) die Augenlinse effektiv vor der Strahlung des Lasers bei der Wellenlänge von 308 nm abgeschirmt. Diese Ergebnisse wurden auch in einer quantitativen Messung bestätigt. Dabei wurde eine 1000 µm dicke Faser vom hinteren Pol des Auges durch den Glaskörper und die Linse von Schafsaugen hindurch in die Vorderkammer vorgeschoben. In Fig. 11 ist die von der Faser gemessene UV-Transmission der mit den Substanzen A und B behandelten Hornhaut in Abhängigkeit von der Tropfenzahl des Medikamentes aufgetragen. Aus der Darstellung läßt sich ablesen, daß wenige Tropfen bereits ausreichen, um das durch die Hornhaut transmittierte UV-Licht unter die Nachweisgrenze zu senken.

Dieses Ergebnis läßt sich gut mit den entsprechenden Absorptionsspektren von 10 µm dicken Hornhautscheiben korrelieren, die mit den entsprechenden Medikamenten behandelt waren. Diese Spektren sind in Fig. 12 dargestellt. Man erkennt, daß im Wellenlängenbereich unter etwa 340 nm die Transmission der mit Substanz A bzw. Substanz B behandelten Hornhäute deutlich geringer ist als die Transmission von unbehandelten Hornhäuten.

Außerdem konnte eine durch die UV-Absorber bewirkte Verbesserung der Schnittqualität anhand von histologischen Untersuchungen nachgewiesen werden. Histologische Schnitte eines mit 1 J/cm² durchgeführten Laserschnittes in einer nativen Hornhaut ergeben etwa 200 µm breite Nekrosezonen direkt an den Schnittträndern, in denen man auch Vakuolen findet. An diese Nekrosezone schließt sich eine etwa 500 µm breite Zone mit einer Strukturauflockerung an. Bei kleinerer Energiedichte unterhalb der Schwelle resultiert kein Schnitt, sondern nur eine ähnliche Nekrosezone mit Vakuolen. Bestrahlt man bei der gleichen Energiedichte ein mit der Substanz A behandeltes Auge, dann ergibt sich auch unterhalb der Schwellenenergiedichte für die native Hornhaut wieder ein Schnitt, die Nekrosezone an den Schnittträndern beträgt nun nur noch etwa 2 bis 5 µm.

Die Abhängigkeit der Nekrosebreite von der Anzahl der Tropfen des verwendeten Medikamentes zeigt Fig. 13. Bereits mit wenigen Tropfen der Substanz A läßt sich die Breite der Nekrosezone um mehr als eine

Größenordnung senken. Eine Steigerung der Tropfenzahl über drei Tropfen hinaus hingegen bewirkt keine drastische Änderung mehr.

Die Zeit zwischen der Tropfenapplikation und dem Einschalten des Lasers darf nicht zu lange sein, da die Hornhautkonzentration des UV-Absorbers durch Diffusion ins Augeninnere nach längeren Wartezeiten hin abnimmt. Dies läßt sich vorteilhaft dadurch vermeiden, daß das Medikament in die in den Schneideapplikator (Handstück) integrierte Spülleitung eingegeben wird, so daß das Medikament bei Bedarf nachdosiert werden kann. Dies erfordert einen intermittierenden Betrieb der Vorrichtung.

Die maximale Wartezeit zwischen Medikamentenzugabe und dem Beginn des Laserschnittes kann experimentell bestimmt werden. Hierzu wurden verschiedene Schnitte in unterschiedlichen Zeitabständen nach Medikamentenzugabe durchgeführt und die Breite der Nekrosezone nach jedem Schnitt bestimmt. Das Ergebnis zeigt die Darstellung nach Fig. 15. Bei Wartezeiten über 15 Minuten steigt die Breite der Nekrosezone wieder an, da der UV-Absorber (Substanz A) aus der Hornhaut heraus ins Augeninnere wegdiffundiert.

Zusammenfassung:

Verfahren und Vorrichtung zur Mikrochirurgie am Auge mittels Laserstrahlung (Fig. 1)

Chirurgische Eingriffe am Auge werden mit Hilfe eines Excimer-Lasers durchgeführt, wobei vor bzw. während der Behandlung eine Zugabe von UV-absorbierenden Substanzen erfolgt.

Diese Substanzen können über eine Dosiereinheit gezielt dem Saug- bzw. Spülkanal des chirurgischen Handstückes zugeführt werden.

Die Zugabe von solchen Substanzen wie Sulfisomidin bzw. Sulfacetamid steigert die Ablationsrate und senkt die Schwelle des Ablationsprozesses, während gleichzeitig empfindliche Augenpartien vor der schädigenden Wirkung der Laserstrahlung geschützt werden.

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Mikrochirurgie am Auge mit
 - einem Lasergenerator (1),
 - einer die Laserstrahlung zum Auge übertragende Glasfaser (3) und
 - einer Saug- bzw. Spüleinrichtung (8) zur Entfernung des von der Laserstrahlung abgetragenen Gewebes,
 dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung eine Dosiereinheit (9) für die Zugabe einer auf der Wellenlänge der Laserstrahlung absorbierenden Substanz (10) besitzt.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine das Auslösen der Laserstrahlung und die Zugabe der Substanz durch die Dosiereinheit steuernde Elektronikeinheit (a) vorgesehen ist.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung mit einer Detektoreinheit (7) ausgerüstet ist, die die Intensität von Strahlung aus dem Bereich des Auges mißt.
4. Vorrichtung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das vordere Ende (305) der Glasfaser (3) fokussierend ausgebildet ist.
5. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Leitung (8a, 8b) der

Saug- bzw. Spüleinrichtung und das Endstück der Glasfaser (3) in einem Applikatorhandstück (14, 24, 44) zusammengefaßt sind.

6. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Applikator (14) eine im Abstand vor der Endfläche der Glasfaser angeordnete Blende (13) besitzt.

7. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Stirnseite der Glasfaser (3) im Applikator (14, 24, 44) gegenüber den Öffnungen des Spül- bzw. Saugkanals (16, 26, 46) zurückspringt.

8. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Applikator in einen exzentrischen Mikromanipulator (50) integriert ist, der eine kreisbogenförmige Schnittführung erlaubt.

9. Vorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Spitze des Applikators (14) gekrümmt ist.

10. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Einrichtung zur Messung der Fluoreszenz bzw. des Transmissionsvermögens der zu behandelnden Stelle im Auge vorgesehen ist, die den Laser abschaltet, sobald die gemessenen Werte vorbestimmte Grenzwerte über- bzw. unterschreiten.

11. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die absorbierende Substanz in einem Medikament enthalten ist, dessen Galenik die Penetration in das Augengewebe gewährleistet.

12. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Laser (1) im Ultraviolett strahlt und das Medikament im Ultraviolett absorbiert.

13. Vorrichtung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Laser (1) ein bei 308 nm strahlender Excimerlaser ist und das Medikament eine der folgenden Substanzklassen enthält: Sulfonamide, Tetrazykline, Lokalanästhetika wie z.B. Oxybuprocain-HCL oder Tetracain-HCL, Beta-Blocker wie z.B. Befunololhydrochlorid, Vitamine wie z.B. Vitamin B oder Vitamin C.

Hierzu 9 Seite(n) Zeichnungen

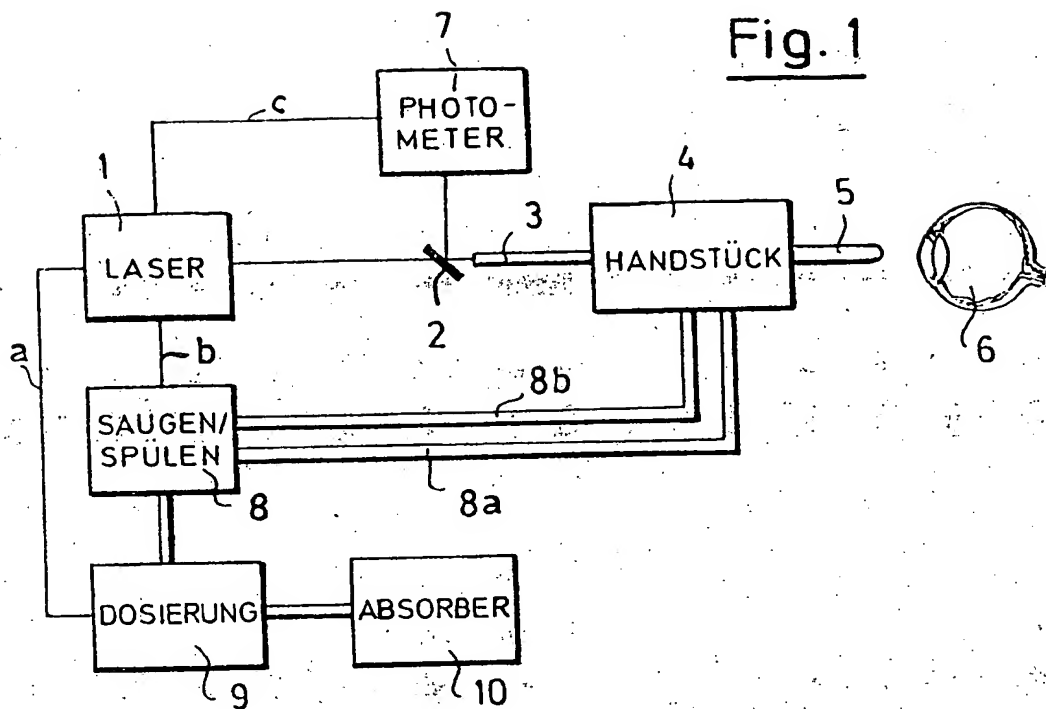


Fig. 2a

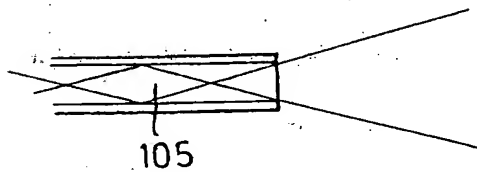


Fig. 2b

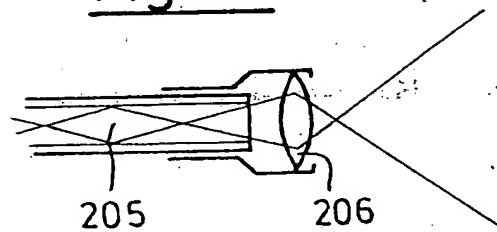
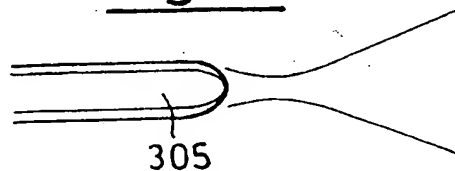


Fig. 2c



BEST AVAILABLE COPY

Fig. 3a

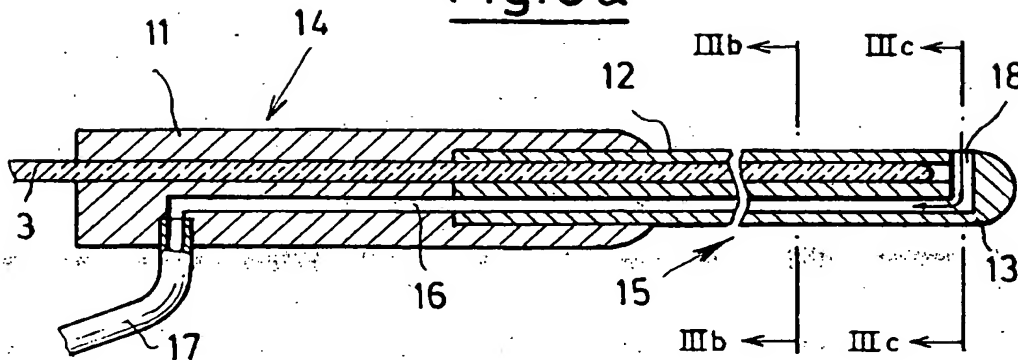


Fig. 3b

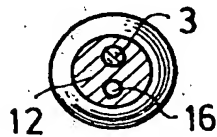


Fig. 3c

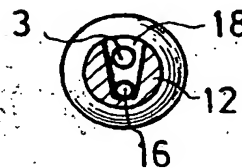


Fig. 6b

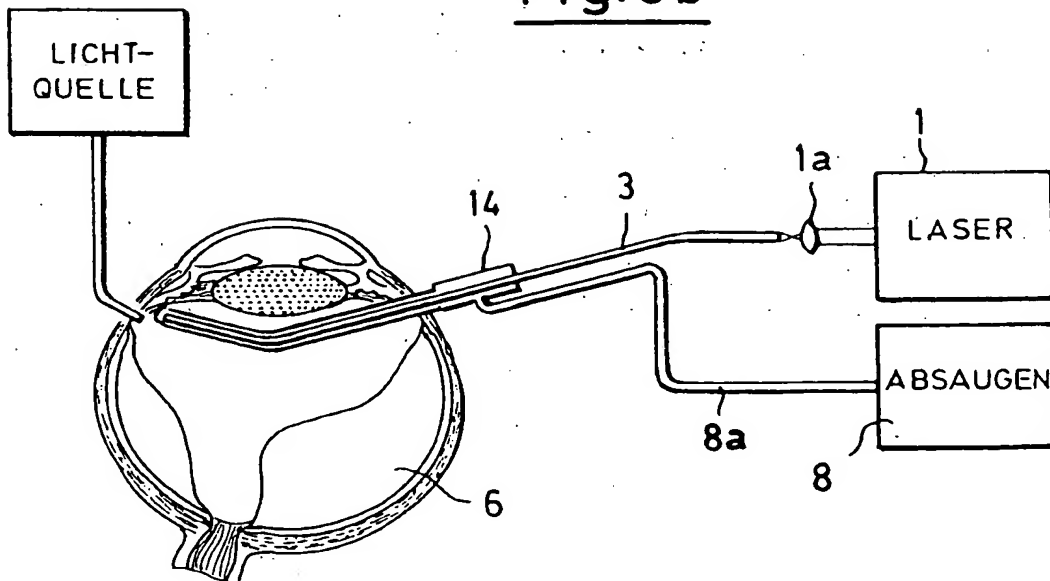


Fig. 4

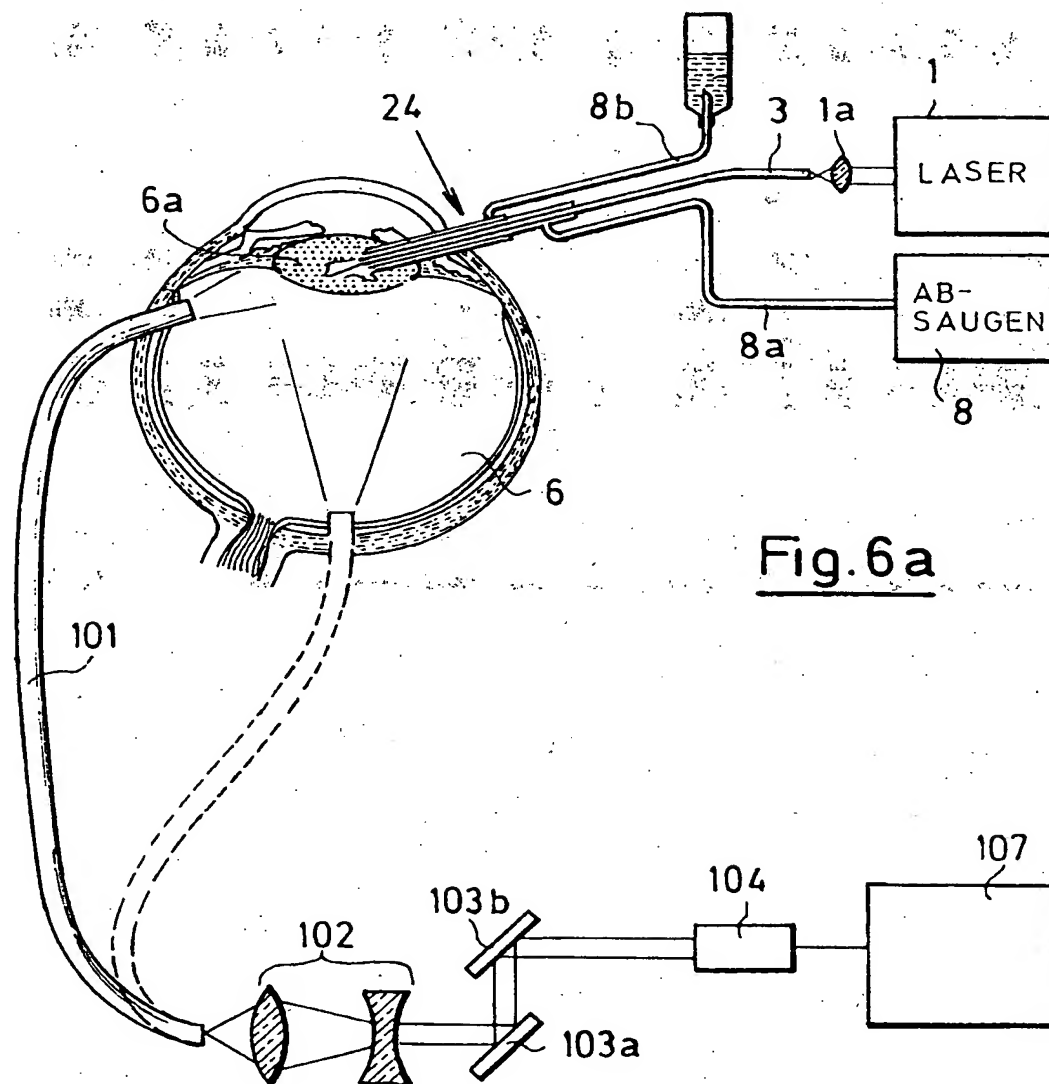
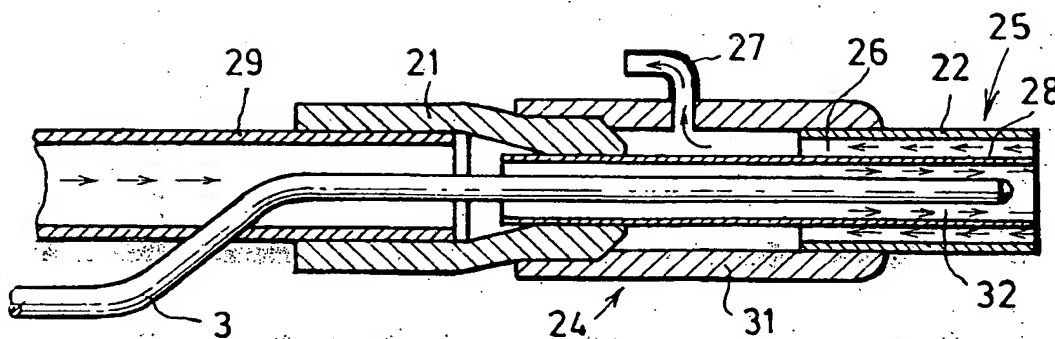


Fig. 6a

Fig. 5

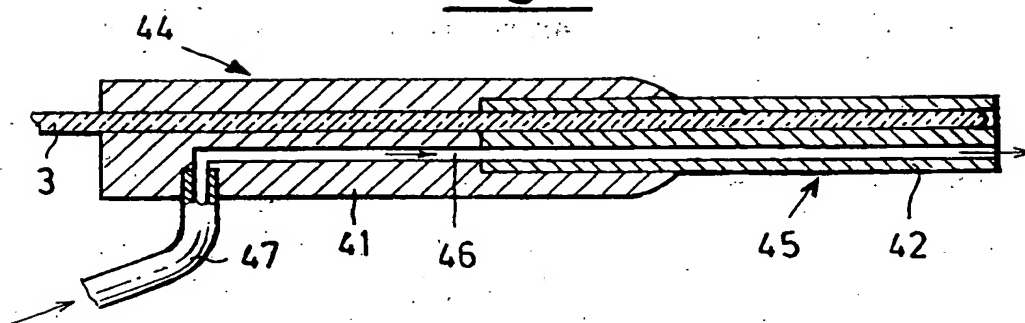
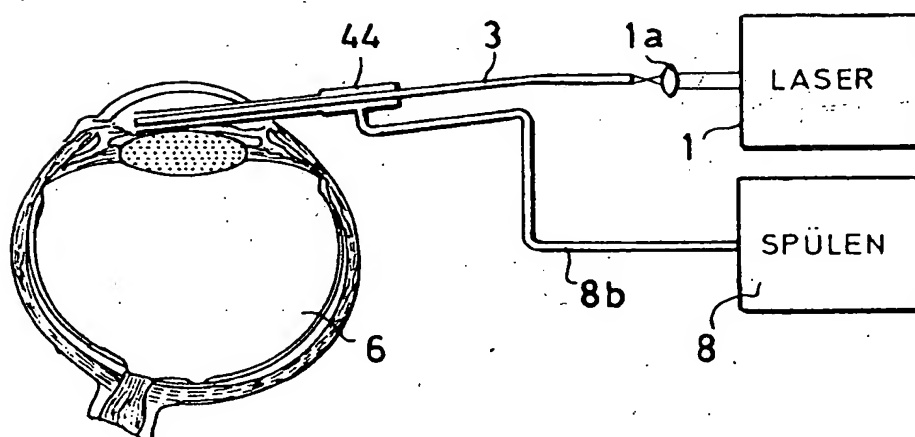
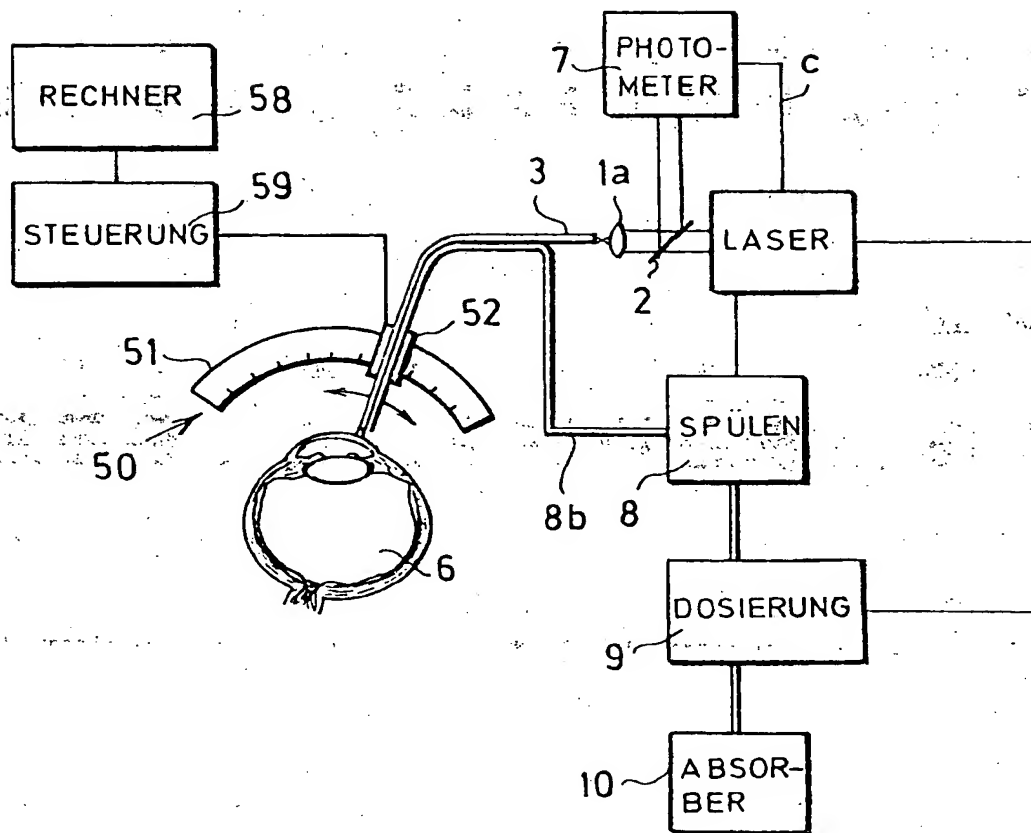


Fig. 6c



BEST AVAILABLE COPY

Fig. 7



BEST AVAILABLE COPY

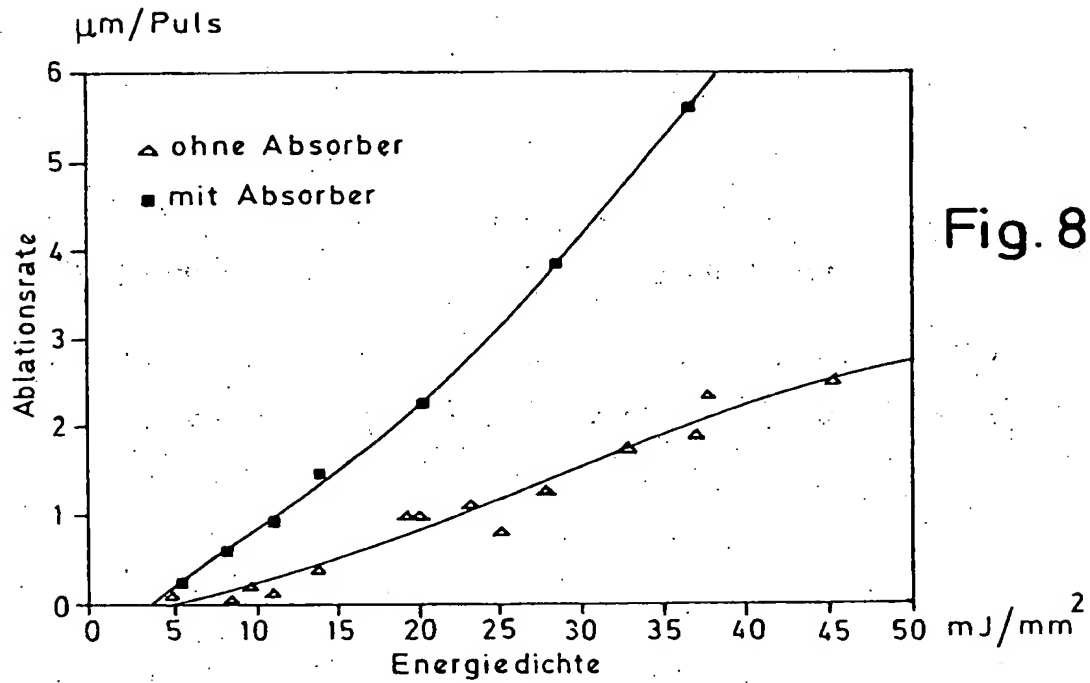


Fig. 8

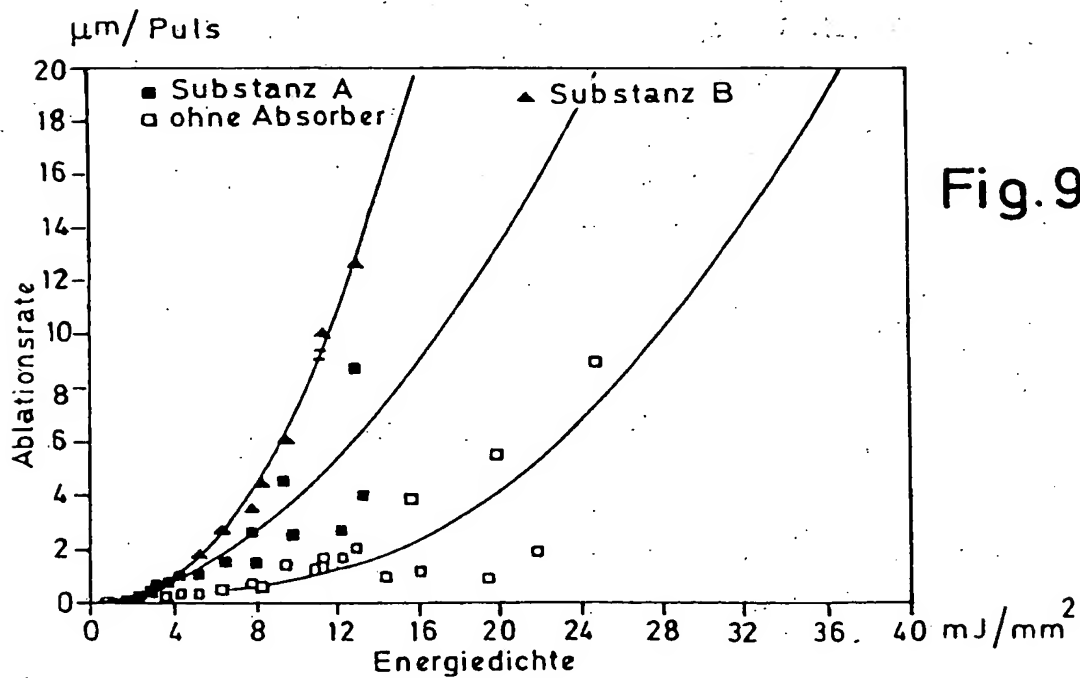


Fig. 9

Fig. 10

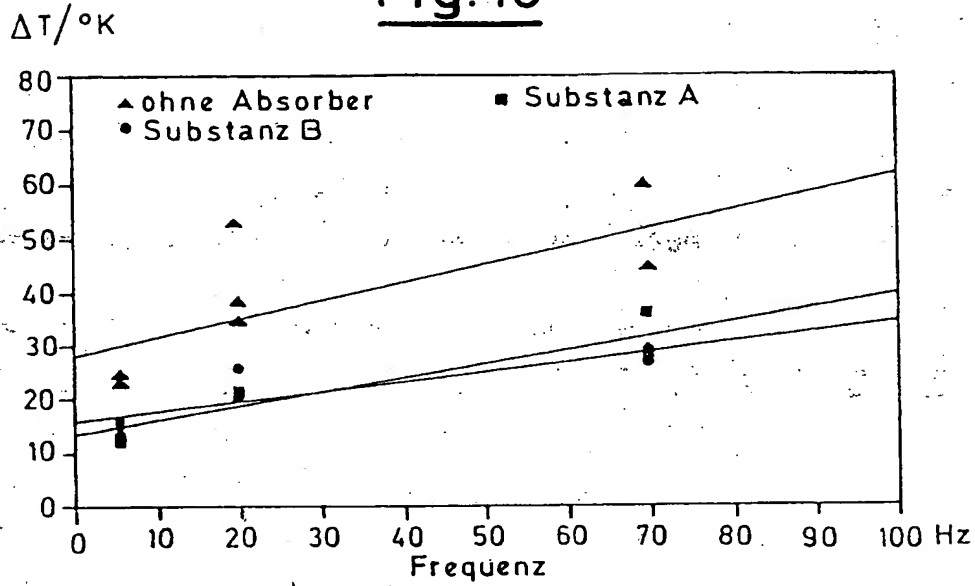
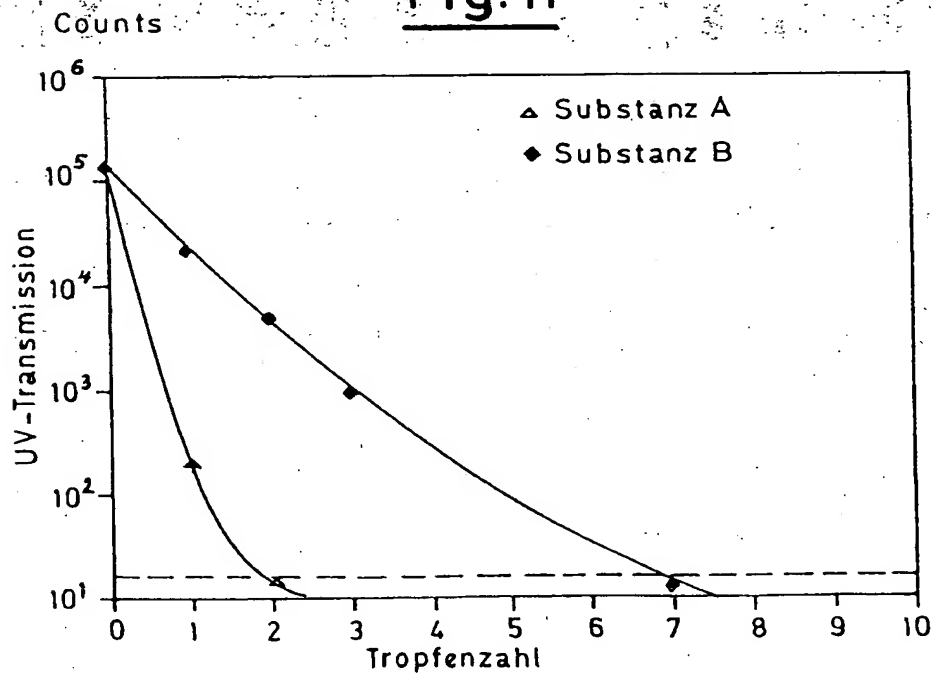


Fig. 11



EST AVAILABLE COPY

Fig. 12

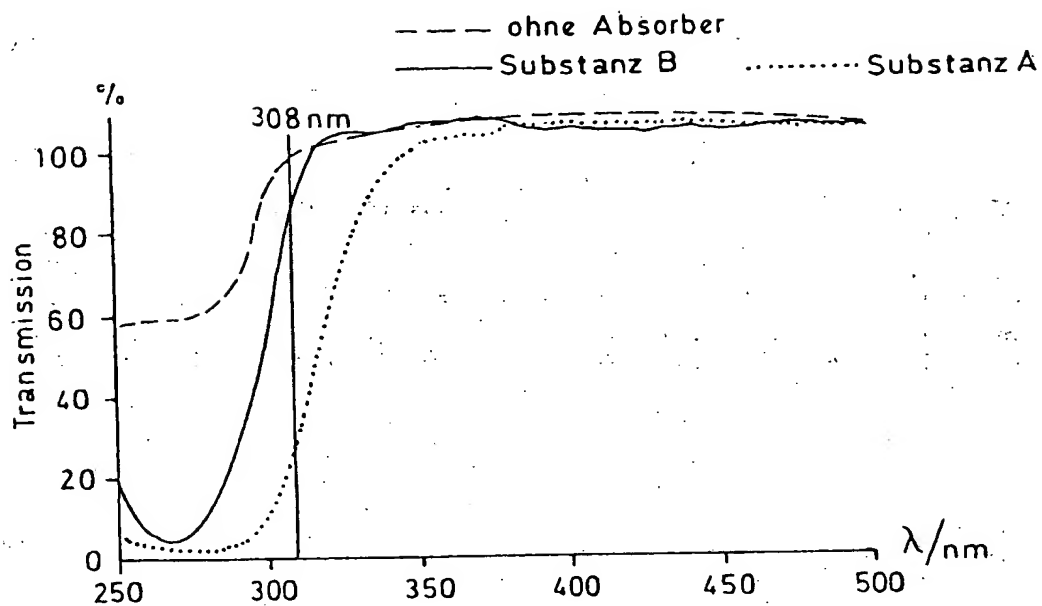


Fig. 13

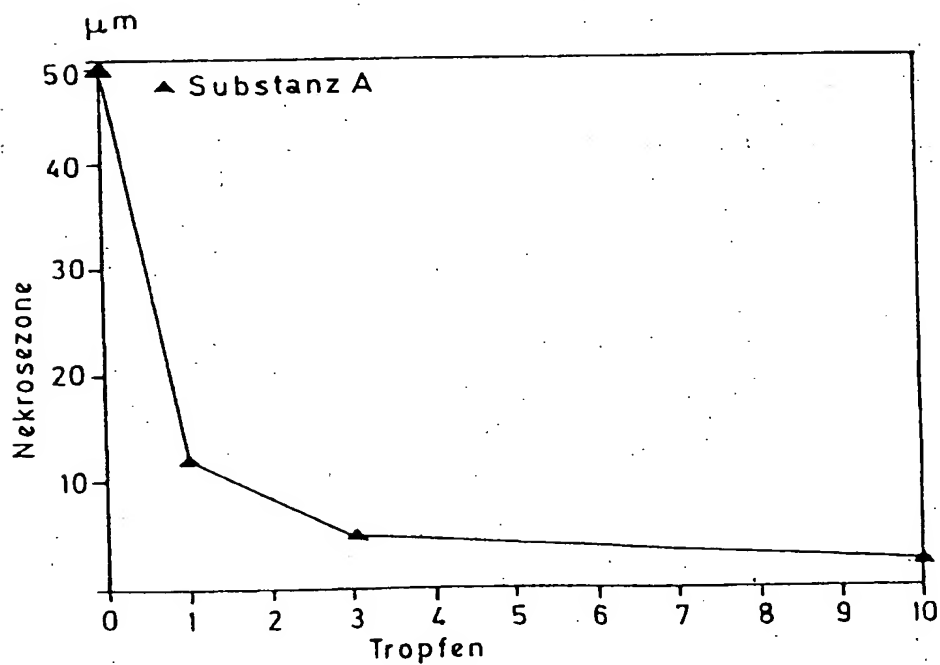


Fig. 14

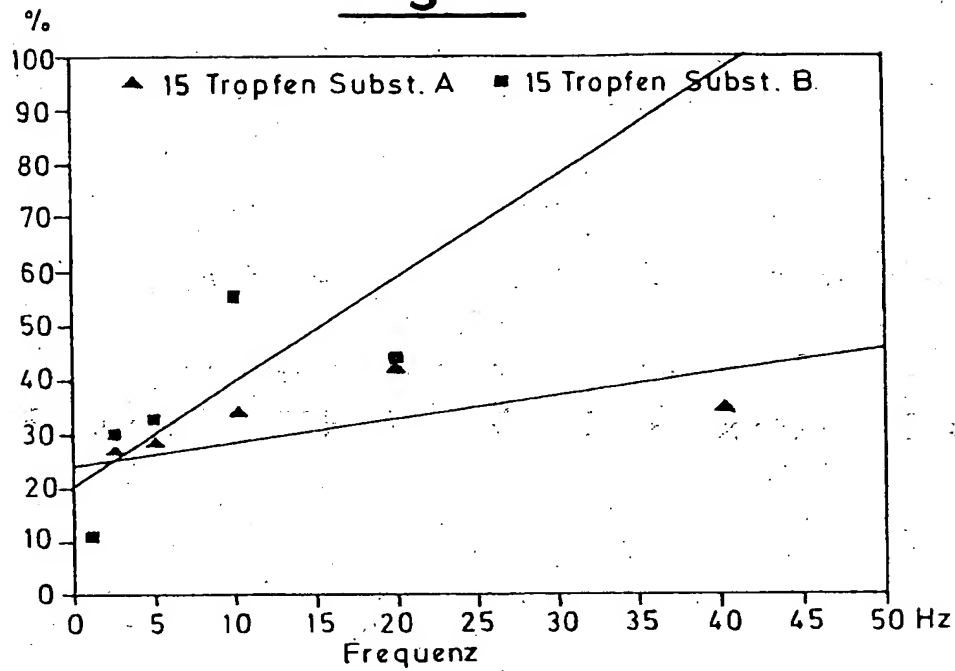


Fig. 15

